

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Trifexis 270 mg/4,5 mg tyggetabletter til hund (3,9 – 6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg tyggetabletter til hund (6,1 – 9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg tyggetabletter til hund (9,5 – 14,7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tyggetabletter til hund (14,8 – 23,1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg tyggetabletter til hund (23,2 – 36,0 kg)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoffer:

Hver tablett inneholder:

	Spinosad	Milbemycinoksime
Trifexis 270 mg/4,5 mg	270 mg	4,5 mg
Trifexis 425 mg/7,1 mg	425 mg	7,1 mg
Trifexis 665 mg/11,1 mg	665 mg	11,1 mg
Trifexis 1040 mg/17,4 mg	1040 mg	17,4 mg
Trifexis 1620 mg/27 mg	1620 mg	27,0 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tyggetabletter

Spraglete, beige til brune, runde, bikonvekse tabletter preget med en kode på en side og fordypninger på den andre siden.

Følgende liste gir en oversikt over koden og antall fordypninger markert på hver tablettstyrke:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletter:	4333 og 2 fordypninger
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletter:	4346 og 3 fordypninger
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletter:	4347 og ingen fordypninger
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletter:	4349 og 4 fordypninger
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletter:	4336 og 5 fordypninger

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter preparatet er beregnet til (målarter)

Hund.

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

Til behandling og forebygging av loppeinfestasjoner (*Ctenocephalides felis*) hos hund der en eller flere av følgende indikasjoner er påkrevd samtidig:

- forebygging av hjerteorm (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- forebygging av angiostrongylose ved reduksjon av infeksjonsnivået til immature voksne (L5)

Angiostrongylus vasorum,

- behandling av gastrointestinale nematodeinfeksjoner forårsaket av hakeorm (L4, immature voksne (L5) og voksne *Ancylostoma caninum*), rundormer (immature voksne L5, og voksne *Toxocara canis* og voksne *Toxascaris leonina*) og piskeorm (voksne *Trichuris vulpis*).

Den forebyggende effekten mot reinfestasjon av lopper er et resultat av den adulticide virkningen og derav redusert eggproduksjon. Etter én enkelt administrasjon av preparatet vedvarer effekten i opptil 4 uker.

Veterinærpreparatet kan brukes som del av en behandlingsstrategi mot loppeallergidermatitt (FAD).

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes til hunder som er yngre enn 14 uker.

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffene eller noen av hjelpestoffene.

4.4 Spesielle advarsler for hver enkelt måltart

Bruken av dette preparatet skal være basert på en bekreftet diagnose av samtidig blandingsinfeksjon (eller risiko for blandingsinfeksjon hvis det gjelder forebygging) (se også pkt. 4.2).

Alle hunder i husholdningen bør behandles. Katter i husholdningen bør behandles med et veterinærpreparat godkjent for bruk på denne arten.

Lopper fra kjæledyr infesterer ofte dyrets kurv, madrass og vanlige hvileplasser som tepper og myke møbler. I tilfelle en massiv loppeinfestasjon og i begynnelsen av behandlingen, skal disse områdene behandles med et egnet insektmiddel og deretter støvsuges regelmessig.

Lopper kan fortsatt finnes i en periode etter administrering av veterinærpreparatet på grunn av at pupper som allerede finnes i miljøet, utvikler seg til voksne lopper. Regelmessige månedlige behandlinger med det insekticide virkestoffet spinosad bryter loppenes livssyklus og kan brukes for å kontrollere loppebestanden i kontaminerte husholdninger.

Resistens mot en bestemt klasse anthelmintika kan oppstå etter ofte, gjentatt bruk av et anthelmintikum i denne klassen. Bruken av dette preparatet bør derfor være basert på en vurdering i hvert enkelt tilfelle og på lokal epidemiologisk informasjon om aktuell følsomhet hos målparasittene, for å begrense muligheten for fremtidig seleksjon av resistens.

Å opprettholde virkningen av makrosykliske laktoner er kritisk for kontroll av *Dirofilaria immitis*. For å minimere risikoen for seleksjon av resistens anbefales det derfor at hunder kontrolleres for sirkulerende antigener og mikrofilarias i blodet i begynnelsen av hver sesong før månedlige forebyggende behandlinger.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Brukes med forsiktighet hos hunder med pre-eksisterende epilepsi.

Det er ikke utført studier hos syke eller rekonvaleserende hunder, derfor skal preparatet bare brukes til slike dyr i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær.

Sikkerheten av dette preparatet er ikke tilstrekkelig vist hos hunder med MDR-1-mutasjon som er overfølsomme for avermektin. Disse hundene kan ha større risiko for bivirkninger når de blir behandlet med preparatet, og bør derfor behandles med spesiell forsiktighet.

Nøyaktig dosering er ikke mulig hos hunder som veier mindre enn 3,9 kg. Bruken av veterinærpreparatet hos slike hunder anbefales derfor ikke.

Det anbefalte doseringsregimet skal følges, men ikke overskrides (se pkt. 4.10).

Bruk av maksimum anbefalt dose (70 mg/kg spinosad og 1,18 mg/kg milbermycinoksim), gitt som kapsler i 12 måneder, ble godt tolerert. En liten økning i plasma leverenzym og hemoglobindistribusjonsbredde (HDW) ble observert under studien, men ingen klinisk relevante tegn ble tilskrevet disse endringene. Bruk av doser opp til 3,6 ganger den anbefalte dosen i 6 påfølgende måneder ble også godt tolerert.

Før første administrasjon skal hunder som er, eller har vært i, områder som er endemiske for hjerteorm, testes for eksisterende infeksjon med hjerteorm. Etter veterinærens skjønn skal infiserte hunder behandles med et adulticid for å fjerne voksne hjerteorm.

Det anbefales å holde en behandlet hund under observasjon opptil 24 timer etter administrasjonen av preparatet for mulige bivirkninger (se pkt. 4.6). Dersom det oppstår bivirkninger skal veterinær konsulteres.

Særlige forholdsregler for personer som gir veterinærpreparatet til dyr

Utsiktet inntak kan forårsake uheldige effekter.

Ved utsiktet inntak, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Vask hendene etter bruk.

Barn skal ikke komme i kontakt med veterinærpreparatet. Utsiktet inntak kan forårsake uheldige effekter.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

En vanlig observert bivirkning er oppkast i løpet av de første 48 timer etter medisinerings. De fleste tilfellene av oppkast var forbigående og milde og krevde ikke symptomatisk behandling.

Tilfeller av letargi, anoreksi/reduert appetitt, diaré, kløe, dermatitt og rødhet i huden og ytre øre er vanlig ved doser på 30 til 60 mg spinosad og 0,5 til 1 mg milbemycinoksim per kg kroppsvekt. Hypersalivasjon, muskelskjelvninger, ataksi og krampeanfallet er mindre vanlige bivirkninger. Rapporter etter markedsføring for spinosad viser at blindhet, nedsatt syn og andre øyesykdommer ble observert i svært sjeldne tilfeller.

Frekvensen av bivirkninger er definert i henhold til følgende konvensjon:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 dyr får bivirkning(er) i løpet av en behandling)
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 dyr, inkludert isolerte rapporter).

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Laboratoriestudier av effekten av spinosad og milbemycinoksim hos rotter og kaniner har ikke vist tegn på teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske effekter, eller noen effekt på reproduksjonsevnen hos hanner og hunner.

Hos drektige og diegivende hunder (tisper) har sikkerheten av dette veterinærpreparatet ikke blitt tilstrekkelig dokumentert. Spinosad skilles ut i kolostrum og melk hos diegivende tisper. Utskillelsen av milbemycinoksim hos diegivende hunder (tisper) har ikke blitt testet og sikkerheten for diende valper er ikke dokumentert. Veterinærpreparatet skal under drektighet og diegiving kun brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær.

Ettersom sikkerheten til veterinærpreparatet ikke er fastlagt ennå for hannhunder som brukes i avl, skal preparatet kun brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær.

4.8 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Spinosad og milbemycinoksim er vist å være substrater for P-glykoprotein (P-gp) og kan derfor interagere med andre P-gp-substrater (for eksempel digoksin, doksorubicin) eller andre makrosykliske laktoner. Samtidig behandling med andre P-gp-substrater kan derfor føre til økt toksisitet.

Rapporter etter markedsføring vedrørende samtidig bruk av spinosad og ivermektin tyder på at det har forekommet skjelvinger/rykninger, spyttsekresjon/sikling, kramper, ataksi, mydriasis, blindhet og forvirring hos hund.

4.9 Dosering og tilførselsvei

Til oral bruk.

Dosering:

Veterinærpreparatet skal administreres i samsvar med følgende tabell, for å sikre en dose på 45-70 mg spinosad og 0,75-1,18 mg milbemycinoksim per kilo kroppsvekt.

Hundens kroppsvekt (kg)	Styrke og antall tabletter som skal administreres:				
	Trifexis 270 mg/4,5 mg	Trifexis 425 mg/7,1 mg	Trifexis 665 mg/11,1 mg	Trifexis 1040 mg/17,4 mg	Trifexis 1620 mg/27 mg
3,9–6,0	1				
6,1–9,4		1			
9,5–14,7			1		
14,8–23,1				1	
23,2–36,0					1
36,1–50,7			1		1
50,8–72,0					2

Administrasjonsmåte:

Veterinærpreparatet skal administreres med mat eller umiddelbart etter fôring.

Basert på den lokale epidemiologiske situasjonen kan veterinærpreparatet gis hele sesongen i månedlige intervaller ved anbefalt dose, som beskrevet nedenfor. Dette kombinasjonspreparatet (Trifexis) skal imidlertid ikke gis i mer enn 6 påfølgende måneder i løpet av ett år.

Hvis hunden ikke godtar tablett(e) direkte i munnen, kan tablett(e) blandes med mat. Varigheten av effekten kan reduseres dersom dosen gis på tom mage.

Etter administrering av tablett(e) skal hunden observeres nøye. Hvis brekning oppstår innen en time etter administrasjon og tablett(e) er synlig i oppkastet, dosér på nytt med en ny full dose.

Hvis en dose glemmes, administreres veterinærpreparatet ved neste foring. Deretter gjenopptas et nytt månedlig doseringsregime fra denne dagen.

Preparatet kan brukes som del av en sesongavhengig forebyggende behandlingsstrategi hvis lopper og mygg eller snegler er tilstede.

Hunder som bor i et område hvor hjerteorm ikke er endemisk:

Trifexis kan brukes som del av den sesongmessige forebyggingen av lopper (som erstatning for et monovalent loppepreparat) hos hunder med diagnostisert samtidig gastrointestinal nematodeinfeksjon. En enkelt behandling er effektiv for behandling av gastrointestinale nematoder. Etter behandlingen av nematodeinfeksjonen bør videre forebyggingen av lopper fortsettes med et monovalent preparat.

Hunder som bor i et område hvor hjerteorm er endemisk:

Før behandling med Trifexis skal anbefalingene i pkt. 4.5 vurderes.

Til forebygging av hjerteorminfeksjon og samtidig behandling og forebygging av loppeinfestasjon skal veterinærpreparatet gis i regelmessige, månedlige intervaller i mygg- og loppesesongen. Veterinærpreparatet skal administreres 1 måned før myggen forventes. Det anbefales at forebyggende behandling mot hjerteorm bør fortsette med regelmessige, månedlige intervaller inntil minst 1 måned etter siste eksponering for mygg, men ikke i mer enn 6 påfølgende måneder med bruk av Trifexis i løpet av ett år.

Når Trifexis brukes til å erstatte et annet forebyggende preparat mot hjerteorm, skal den første dosen Trifexis gis innen en måned etter siste dose av det forrige preparatet.

Hunder som reiser til et område som har hjerteorm, skal begynne medisinering innen en måned etter ankomst. Forebyggende behandling av hjerteorm bør fortsette månedlig, med siste administrering én måned etter at hunden har forlatt området, men ikke i mer enn 6 påfølgende måneder med bruk av Trifexis i løpet av ett år.

Til forebygging av angiostrongylose ved å redusere infeksjonsnivået til immature voksne (L5) *Angiostrongylus vasorum*-larver og samtidig behandling og forebygging av loppeinfestasjon, skal veterinærpreparatet gis i regelmessige månedlige intervaller på den tiden av året da snegler og lopper er tilstede. Det anbefales at forebyggende behandling mot fransk hjerteorm fortsetter til minst 1 måned etter den siste eksponeringen for snegler, men Trifexis skal ikke brukes i mer enn 6 påfølgende måneder i løpet av ett år.

Spør veterinæren om råd for det optimale tidspunktet for å starte behandling med dette veterinærpreparatet.

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Oral administrasjon av kombinasjonstabletter med spinosad og milbemycinoksim ved gjennomsnittlige kumulative doser på opptil 255 mg spinosad og 4,2 mg milbemycinoksim per kilo kroppsvekt (opptil 3,6 ganger maksimal anbefalt dose) i 6 påfølgende doseringsperioder hos unge hunder ble godt tolerert. Oppkast ble observert med samme hyppighet hos hunder i behandlingsgruppen og i kontrollgruppen. Bivirkninger som ble observert i løpet av denne studien var blant annet oppkast, diaré, hudlesjoner, salivasjon, skjelvinger, redusert aktivitet, hoste og vokalisering.

Ved akutt overdosering tilsvarende 1,5 ganger maksimal anbefalt dose forekom oppkast hos 17 % av hundene, og hypersalivasjon forekom hos 8 % av hundene. Ved akutt overdosering tilsvarende 3 ganger maksimal anbefalt dose forekom oppkast hos halvparten av dyrene, noen ganger gjentatte ganger. Ved tre ganger maksimalt anbefalt dose ble bivirkninger av mulig nevrologisk opprinnelse f.eks. redusert aktivitet (8 %), hypersalivasjon (17 %) eller snublende gange (8 %) observert. Redusert aktivitet forekom like ofte i både kontrollgruppen og hos dyrene som fikk 3 ganger maksimalt anbefalt dose. Alle bivirkningene var forbigående og behøvde ikke å behandles.

Etter administrasjon av spinosad er det observert økt insidens av oppkast som funksjon av dosen samme dag eller dagen etter dosering. Oppkast forårsakes mest sannsynlig av en lokal effekt på tynntarmen. Ved doser som overskrider den anbefalte dosen er brekninger svært vanlig.

Nevrotoksisitet, kjennetegnet av forbigående mild depresjon, ataksi, skjelvinger, mydriasis og kraftig salivasjon har blitt observert hos hunder som fikk høyere, multiple doser med kun milbemycinoksim (5 til 10 mg/kg).

Det finnes ingen tilgjengelig antidot. Kliniske bivirkninger skal behandles symptomatisk.

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparasitære midler, insekticider og insektmidler – endektocider.
ATC vet-kode: QP54AB51 (milbemycin-kombinasjoner).

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Spinosad består av spinosyn A og spinosyn D. Den insekticide aktiviteten til spinosad er preget av nerveeksitasjon som fører til muskelsammentrekninger og skjelvninger, utmattelse, lammelser og rask død for loppene. Disse effektene skyldes først og fremst aktivisering av nikotin-acetylkolinreseptorer (nAChRs). Det innvirker ikke på kjente bindingssteder for andre nikotin- eller GABA- insektmidler som neonicotinider (imidacloprid eller nitenpyram), fiproler (fipronil), milbemyciner, avermectiner (f. eks. selamectin) eller cyklodiener, men via en ny insekticid mekanisme. Spinosad har derfor en annen virkningsmekanisme sammenlignet med andre produkter beregnet for loppe- eller insektkontroll.

Spinosad begynner å drepe løpper 30 minutter etter administrasjon; 100 % av loppene er døde/dødende innen 4 timer etter behandling.

Milbemycinoksim er et antiparasitært endektocid som hører til de makrosykliske laktonene. Milbemycinoksim er isolert fra fermentering av *Streptomyces hygroscopicus* var. aureolacrimosus. Det er aktivt mot midd, larve- og voksne stadier av nematoder, samt larver av *Dirofilaria immitis*. Aktiviteten til milbemycinoksim er relatert til virkningen på nevrotransmisjonen hos invertebrater. Milbemycinoksim, som avermectiner og andre milbemyciner øker membranpermeabiliteten hos nematoder og insekter overfor klorid-ioner via glutamat-styrte klorid-ione kanaler (relatert til GABA- og glysinreseptorer hos vertebrater). Dette fører til hyperpolarisering av den nevromuskulære membranen og paralyse og død av parasitten.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Omtrent 90 % av spinosad består av spinosynene A og D. Av disse 90 % er forholdet mellom spinosyn A og A+D lik 0,85 når det beregnes som spinosyn A/spinosyn A+D. Samsvaret mellom dette tallet i farmakokinetiske og andre studier tyder på sammenlignbarhet i absorpsjon, metabolisme og eliminasjon av de to hovedspinosynene.

Etter oral administrasjon av 45 mg spinosad og 0,75 mg milbemycinoksim/kg kroppsvekt til hunder etter fôring blir spinosynene A og D raskt absorbert og godt distribuert. Plasmaproteinbinding er høy (> 98 %). Biotilgjengeligheten har vist seg å være høy. Gjennomsnittlig T_{maks} for spinosynene A og D var 4 timer og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid varierte mellom 131 og 135 timer. AUC-verdiene økte omtrent lineært, mens C_{maks} økte noe mindre enn lineært med økende dosering innen det tiltenkte terapeutiske doseringsintervallet. I studier med kun spinosad var AUC- og C_{maks} -verdiene høyere hos fôrede enn hos fastende hunder og det anbefales derfor å behandle hunder i forbindelse med fôring, ettersom dette maksimerer muligheten for at løpper får i seg dødelige mengder spinosad.

I studier med kun spinosad ble de primære biliære, avførings- og urinmetabolittene i både rotter og hunder identifisert som de demetylerte spinosynene og glutatjon-konjugatene av de overordnede forbindelsene og N-demetylerte spinosynene A og D. Utskillelsen er primært via galle og feces, og i mindre grad via urinen. De aller fleste metabolittene hos hunder ble utskilt via feces.

Milbemycinoksim er et systemisk makrosyklisk lakton som inneholder to hovedkomponenter, A₃ og A₄ (forhold mellom A₃ og A₄ er 20:80). Ulikt spinosad ses det ikke et konsistent forhold mellom de forskjellige komponentene i farmakokinetiske studier. Milbemycin A₄ 5-oksime viser en tendens til å elimineres langsommere, noe som fører til en omtrent 10 ganger så høy eksponering som milbemycin

A₃ 5-oxsim. Plasmakonsentrasjonen og noen farmakokinetiske parametre av milbemycinoksim økes når spinosad er til stede. Milbemycin A₃ og A₄ 5-oxsim absorberes raskt og blir godt distribuert i hunder etter oral administrering. Plasmaproteinbindingen er høy (> 96 %). Biotilgjengeligheten har vist seg å være høy. Gjennomsnittlig T_{maks} for milbemycin A₃ og A₄ 5-oksimer var omlag 4 timer og de gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstidene var 33,9 og 77,2 timer. AUC-verdiene økte omtrent lineært, mens C_{maks} økte noe mindre enn lineært med økende dosering innen det tiltenkte terapeutiske doseringsintervallet.

De primære metabolittene i urin og feces hos hund ble identifisert som glukuronidkonjugater av milbemycin A₃ eller A₄ 5-oksimer, dealkylert milbemycin A₃ eller A₄ 5-oksimer, og hydroksylert milbemycin A₄ 5-oxsim. Hos rotter som fikk milbemycin A₄ 5-oxime ble de viktigste metabolittene i urin og avføring identifisert som mono-, di- og trihydroksy-milbemycin A₄ 5-oksimer. Hos hunder ble hydroksy-milbemycin A₄ 5-oxsim kun funnet i plasma, men ikke i urin eller avføring, noe som tyder på at hos hunder er det hovedsakelig konjugerte metabolitter som skilles ut. Utskillelsen er primært via avføring, men også i mindre grad via urinen. De aller fleste metabolittene hos hunder ble utskilt via feces.

Månedlig gjentatte orale administrasjoner av spinosad og milbemycinoksim i en periode på seks måneder medførte akkumulering av spinosad og milbemycinoksim hos unge hunder. Hos unge hunder resulterte månedlig gjentatte orale administrasjoner av spinosad og milbemycinoksim i en periode på seks måneder i at minimumsplasmakonsentrasjon av spinosad og milbemycinoksim økte gjennom hele studien. Minimumskonsentrasjonen av spinosad ble fordoblet månedlig frem til måned 5. Denne økningen i plasmakonsentrasjon var sterkt korrelert med en økning i terminal eliminasjonshalveringstid. I en annen studie, etter gjentatt oral administrering av 70 mg spinosad og 1,18 mg milbemycinoksim/kg kroppsvekt i tolv påfølgende måneder til unge hunder etter foring, ble en stabil tilstand for systemisk eksponering (AUC) oppnådd innen måned 7. Ved dette tidspunktet var den systemiske eksponeringen (AUC) i unge hunder sammenlignbar med voksne. C_{max} var sammenlignbar mellom unge og voksne hunder, med start ved måned 1, og viste dermed ingen økt risiko for akutt toksisitet.

Hos voksne hunder ble økning i eliminasjonshalveringstid også observert frem til måned 3 etter gjentatte orale administrasjoner av spinosad og milbemycinoksim i en periode på seks sammenhengende måneder. I en separat studie med tre sammenhengende måneders administrasjon, ble ingen økning i C_{maks} eller AUC eller eliminasjonshalveringstid observert ved sammenligning av verdiene fra første og tredje måned. I en annen studie, etter gjentatt oral månedlig administrering av 70 mg spinosad og 1,18 mg milbemycinoksim/kg kroppsvekt i tolv påfølgende måneder til voksne hunder etter foring, ble en stabil tilstand for systemisk eksponering (AUC) oppnådd i måned 3.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose
Silika, kolloidal vannfri
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Kunstig kjøttsmak

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparat i uåpnet salgpakning: 3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

Blisterpakninger (med 1, 3 eller 6 tyggetabletter) i en eske. Blisterpakningene er formet av aluminiumlaminat, varmeforseglet med et PVC-basert belegg (kontaktflaten med produktet er PVC).

Eske som inneholder 1 blisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler for destruksjon av ubrukt veterinærpreparat eller av avfallsmaterialer fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
STORBRITANNIA

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/2/13/155/001 (1 tablett, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 x 3 tabletter, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/003 (1 x 6 tabletter, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/004 (1 tablett, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/005 (1 x 3 tabletter, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/006 (1 x 6 tabletter, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/007 (1 tablett, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/008 (1 x 3 tabletter, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/009 (1 x 6 tabletter, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/010 (1 tablett, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/011 (1 x 3 tabletter, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/012 (1 x 6 tabletter, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/013 (1 tablett, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/014 (1 x 3 tabletter, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/015 (1 x 6 tabletter, 1620 mg/27,0 mg)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19/09/2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu/>.

11. FORBUD MOT SALG, UTLEVERING OG/ELLER BRUK

Ikke relevant.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. MRL-STATUS**
- D. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Eli Lilly and Company Ltd
Speke Operations
Fleming Road
Liverpool
L24 9LN
STORBRITANNIA

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Veterinærpreparatet underlagt reseptplikt.

C. MRL-STATUS

Ikke relevant.

D. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytre emballasje

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Trifexis 270 mg/4,5 mg tyggetabletter til hund (3,9 – 6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg tyggetabletter til hund (6,1 – 9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg tyggetabletter til hund (9,5 – 14,7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tyggetabletter til hund (14,8 – 23,1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg tyggetabletter til hund (23,2 – 36,0 kg)

spinosad/milbemycinoksim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG ANDRE STOFFER

spinosad 270 mg/milbemycinoksim 4,5 mg
spinosad 425 mg/milbemycinoksim 7,1 mg
spinosad 665 mg/milbemycinoksim 11,1 mg
spinosad 1040 mg/milbemycinoksim 17,4 mg
spinosad 1620 mg/milbemycinoksim 27 mg

3. LEGEMIDDELFORM

Tyggetabletter

4. PAKNINGSSTØRRELSE

1 tyggetablett
3 tyggetabletter
6 tyggetabletter

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Hund

6. INDIKASJON(ER)

Til behandling og forebygging av loppeinfestasjoner når samtidig forebygging av hjerteorm, angiostrongylose og/eller samtidig behandling av nematodeinfeksjoner er indisert.

7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Gis sammen med mat.
Les pakningsvedlegget før bruk.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

10. UTLØPSDATO

EXP {måned/år}

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR FJERNING AV UBRUKTE PREPARATER OG EVENTUELLE AVFALLSSTOFFER

Destruksjon: les pakningsvedlegget.

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UTOLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
STORBRITANNIA

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/2/13/155/001 (1 tablett, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 x 3 tabletter, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/003 (1 x 6 tabletter, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/004 (1 tablett, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/005 (1 x 3 tabletter, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/006 (1 x 6 tabletter, 425 mg/7,1 mg)

EU/2/13/155/007 (1 tablett, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/008 (1 x 3 tabletter, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/009 (1 x 6 tabletter, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/010 (1 tablett, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/011 (1 x 3 tabletter, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/012 (1 x 6 tabletter, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/013 (1 tablett, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/014 (1 x 3 tabletter, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/015 (1 x 6 tabletter, 1620 mg/27,0 mg)

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**BLISTERPAKNING****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Trifexis 270 mg/4,5 mg til hund (3,9–6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg til hund (6,1–9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg til hund (9,5–14,7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg til hund (14,8–23,1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg til hund (23,2–36,0 kg)

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly and Company Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP {måned/år}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

5. TEKSTEN "TIL DYR"

Til dyr.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG FOR:
Trifexis 270 mg/4,5 mg tyggetabletter til hund
Trifexis 425 mg/7,1 mg tyggetabletter til hund
Trifexis 665 mg/11,1 mg tyggetabletter til hund
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tyggetabletter til hund
Trifexis 1620 mg/27 mg tyggetabletter til hund

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT PÅ TILVIRKER SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
STORBRITANNIA

Tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:

Eli Lilly and Company Ltd
Speke Operations
Fleming Road
Liverpool
L24 9LN
STORBRITANNIA

2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Trifexis 270 mg/4,5 mg tyggetabletter til hund (3,9 – 6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg tyggetabletter til hund (6,1 – 9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg tyggetabletter til hund (9,5 – 14,7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tyggetabletter til hund (14,8 – 23,1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg tyggetabletter til hund (23,2 – 36,0 kg)

spinosad/milbemycinoksim

3. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG HJELPESTOFF(ER)

Virkestoff:

Hver tablett inneholder:

Trifexis 270 mg/4,5 mg	spinosad 270 mg/milbemycinoksim 4,5 mg
Trifexis 425 mg/7,1 mg	spinosad 425 mg/milbemycinoksim 7,1 mg
Trifexis 665 mg/11,1 mg	spinosad 665 mg/milbemycinoksim 11,1 mg
Trifexis 1040 mg/17,4 mg	spinosad 1040 mg/milbemycinoksim 17,4 mg
Trifexis 1620 mg/27 mg	spinosad 1620 mg/milbemycinoksim 27,0 mg

Tablettene er spraglete beige til brune, og er runde og tyggbare. Følgende liste gir en oversikt over koden og antall fordypninger markert på hver tablettstyrke:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletter:	4333 og 2 fordypninger
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletter:	4346 og 3 fordypninger
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletter:	4347 og ingen fordypninger

Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletter: 4349 og 4 fordypninger
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletter: 4336 og 5 fordypninger

4. INDIKASJON(ER)

Til behandling og forebygging av loppeinfestasjoner (*Ctenocephalides felis*) hos hund der en eller flere av følgende indikasjoner er påkrevd samtidig:

- forebygging av hjerteorm (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- forebygging av angiostrongylose ved reduksjon av infeksjonsnivået til immature voksne (L5) *Angiostrongylus vasorum*,
- behandling av gastrointestinale nematodeinfeksjoner forårsaket av hakeorm (L4, immature voksne (L5) og voksne *Ancylostoma caninum*), rundormer (immature voksne L5, og voksne *Toxocara canis* og voksne *Toxascaris leonina*) og piskeorm (voksne *Trichuris vulpis*).

Den forebyggende effekten mot gjentatt etablering av løpper er et resultat av den drepende virkningen på voksne løpper og derav følgende reduksjonen i eggproduksjon. Effekten vedvarer i opptil 4 uker etter en enkelt behandling med dette preparatet.

Veterinærpreparatet kan brukes som del av en behandlingsstrategi mot loppeallergidermatitt (FAD).

5. KONTRAINDIKASJONER

Skal ikke brukes til hunder som er yngre enn 14 uker.

Skal ikke brukes ved overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

6. BIVIRKNINGER

En vanlig observert bivirkning er oppkast i løpet av de første 48 timer etter dosering. De fleste tilfellene av oppkast var forbigående og milde, og krevde ikke symptomatisk behandling.

Tilfeller av sløvhets, anoreksi/reduisert appetitt, diaré, kløe, betennelse og rødhet i huden og ytre øre er vanlig ved doser på 30 til 60 mg spinosad og 0,5 til 1 mg milbemycinoksim per kg kroppsvekt. Økt spyttproduksjon, muskelskjelvinger, ustøhet og krampeanfallet er mindre vanlige bivirkninger. Rapporter etter markedsføring for spinosad viser at blindhet, nedsatt syn og andre øyesykdommer ble observert i svært sjeldne tilfeller.

Frekvensen av bivirkninger er definert i henhold til følgende konvensjon:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 dyr får bivirkning(er) i løpet av en behandling)
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 dyr, inkludert isolerte rapporter).

Hvis du legger merke til noen bivirkninger eller andre virkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget, bør disse meldes til veterinær.

7. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Hund

8. DOSERING FOR HVER DYREART, TILFØRSELSVEI(ER) OG -MÅTE

Gis i munnen (oral bruk).

Dosering:

Veterinærpreparatet skal administreres i samsvar med følgende tabell for å sikre en dose på 45-70 mg spinosad og 0,75-1,18 mg milbemycinoksim per kilo kroppsvekt.

Hundens kroppsvekt (kg)	Styrke og antall tabletter som skal administreres:				
	Trifexis 270 mg/4,5 mg	Trifexis 425 mg/7,1 mg	Trifexis 665 mg/11,1 mg	Trifexis 1040 mg/17,4 mg	Trifexis 1620 mg/27 mg
3,9–6,0	1				
6,1–9,4		1			
9,5–14,7			1		
14,8–23,1				1	
23,2–36,0					1
36,1–50,7			1		1
50,8–72,0					2

Administrasjonsmåte:

Trifexis tabletter bør gis til hunden sammen med mat eller umiddelbart etter fôring.

Basert på den lokale situasjonen med hensyn på forekomst av parasitter og forskrivende veterinærs vurdering, kan veterinærpreparatet gis hele sesongen i månedlige intervaller ved anbefalt dose, som beskrevet nedenfor. Dette kombinasjonspreparatet (Trifexis) skal imidlertid ikke gis i mer enn 6 påfølgende måneder i løpet av ett år.

Hvis hunden ikke godtar tabletten(e) direkte i munnen, kan tabletten(e) blandes i hundens mat. Varigheten av effekten kan reduseres dersom dosen gis på tom mage.

Etter administrering av tabletten skal hunden overvåkes nøye. Hvis den kaster opp innen 1 time etter administrasjon og tabletten er synlig, gi en ny, full dose.

Hvis en dose glemmes, administreres veterinærpreparatet ved neste foring. Deretter gjenopptas et nytt månedlig doseringsregime fra denne dagen.

Preparatet kan brukes som del av en sesongmessig forebyggende behandlingsstrategi når lopper og mygg eller snegler er tilstede.

Hunder som bor i et område hvor hjerteorm normalt ikke finnes:

Trifexis kan brukes som del av den sesongmessige forebyggingen av lopper (som erstatning for et loppepreparat med bare ett virkestoff) hos hunder med diagnostisert samtidig forekomst av innvollsorm. En enkelt behandling er effektiv for behandling mot innvollsorm. Etter behandlingen mot innvollsorm bør forebyggingen av lopper fortsettes med et preparat som bare inneholder ett virkestoff.

Hunder som bor i et område hvor hjerteorm er vanlig forekommende:

Før behandling med Trifexis skal anbefalingene i pkt. 12 vurderes.

Til forebygging av hjerteorminfeksjon og samtidig behandling og forebygging av loppeinfestasjon skal veterinærpreparatet gis i regelmessige, månedlige intervaller i mygg- og loppesesonen. Veterinærpreparatet skal gis 1 måned før myggen forventes. Det anbefales at forebyggende behandling mot hjerteorm bør fortsette med regelmessige, månedlige intervaller inntil minst 1 måned etter siste eksponering for mygg, men Trifexis skal ikke brukes i mer enn 6 påfølgende måneder i løpet av ett år.

Når Trifexis brukes til å erstatte et annet forebyggende preparat mot hjerteorm, skal den første dosen Trifexis gis innen en måned etter siste dose av det forrige preparatet.

Hunder som reiser til et område som har hjerteorm, skal begynne medisinerings innen en måned etter ankomst. Forebyggende behandling av hjerteorm bør fortsettes månedlig, med siste dosering én måned etter at hunden har forlatt området, men Trifexis skal ikke brukes i mer enn 6 påfølgende måneder i løpet av ett år.

Til forebygging av angiostrongylose ved å redusere infeksjonsnivået til immature voksne (L5) *Angiostrongylus vasorum*-larver og samtidig behandling og forebygging av loppeinfestning skal veterinærpreparatet gis i regelmessige månedlige intervaller på den tiden på året da snegler og lopper er tilstede. Det anbefales at forebygging mot fransk hjerteorm fortsetter til minst 1 måned etter den siste eksponeringen for snegler, men Trifexis skal ikke brukes i mer enn 6 påfølgende måneder i løpet av ett år.

Spør veterinæren om det optimale tidspunktet for å starte behandling med dette veterinærpreparatet.

9. OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK

Veterinærpreparatet skal gis sammen med mat eller umiddelbart etter fôring. Hvis hunden ikke godtar tabletten(e) direkte i munnen, kan tabletten(e) blandes med mat. Varigheten av effekten kan reduseres dersom dosen gis på tom mage.

Etter administrering av tabletten skal hunden observeres nøye. Hvis brekning oppstår innen en time etter administrasjon og tabletten er synlig i oppkastet, gi en ny behandling med en full dose.

Hvis en dose glemmes, gi veterinærpreparatet ved neste fôring. Deretter gjenopptar du et nytt månedlig doseringsregime fra denne dagen.

10. TILBAKEHOLDELSESTID

Ikke relevant.

11. SPESIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på blisterpakning etter EXP. Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

12. SPESIELLE ADVARSLER

Spesielle advarsler for hver målart:

Trifexis tabletter skal kun brukes når veterinæren har bekreftet at det foreligger en samtidig blandingsinfeksjon (eller risiko for blandingsinfeksjon hvis det gjelder forebygging) (se pkt. 4).

Alle hunder i husholdningen bør behandles. Katter i husholdningen bør behandles med et veterinærpreparat godkjent for bruk på denne arten.

Lopper fra kjæledyr kan ofte gjemme seg i dyrets kurv, madrass og vanlige hvileplasser som tepper og myke møbler. Ved massive loppeangrep og i begynnelsen av behandlingen, skal disse områdene behandles med et egnet insektmiddel og deretter støvsuges regelmessig.

Lopper kan fortsatt finnes i en periode etter at preparatet er gitt på grunn av at pupper som allerede finnes i miljøet utvikler seg til voksne lopper. Regelmessige månedlige behandlinger med det insektdependerende virkestoffet i dette preparatet, (spinosad) bryter loppens livssyklus og kan brukes for å kontrollere loppebestanden i kontaminerte husholdninger.

Resistens mot en bestemt klasse midler mot innvollsorm kan oppstå etter ofte, gjentatt bruk av et virkestoff i denne klassen. Bruken av dette preparatet bør derfor være basert på en vurdering i hvert enkelt tilfelle, og på kunnskap om forekomst av parasitter i det aktuelle området samt parasittens følsomhet for parasittmidler, for å begrense muligheten for fremtidig seleksjon av resistens.

Å opprettholde virkningen av virkestoffgruppen som kalles makrosykliske laktoner er kritisk for kontroll av hjerteorm (*Dirofilaria immitis*). For å minimere risikoen for seleksjon av resistens anbefales det derfor at hunder kontrolleres for sirkulerende antigener og mikrofilariar i blodet i begynnelsen av hver sesong før start av månedlige forebyggende behandlinger.

Spesielle forholdsregler for bruk til dyr:

Brukes med forsiktighet hos hunder med pre-eksisterende epilepsi.

Det er ikke utført studier hos syke eller rekonvaleserende hunder, derfor skal preparatet bare brukes til slike dyr i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær.

Sikkerheten av dette preparatet er ikke tilstrekkelig vist hos hunder med en spesiell mutasjon som kan gjøre dem overfølsomme for virkestoffer av klassen avermektiner. Disse hundene kan ha større risiko for bivirkninger når de blir behandlet med preparatet, og bør derfor behandles med spesiell forsiktighet.

Nøyaktig dosering er ikke mulig hos hunder som veier mindre enn 3,9 kg. Bruken av produktet hos slike hunder anbefales derfor ikke.

Det anbefalte doseringsregimet skal følges, men ikke overskrides.

Bruk av maksimum anbefalt dose (70 mg/kg spinosad og 1,18 mg/kg milbemycinoksim), gitt som kapsler i 12 måneder, ble godt tolerert. En liten økning i plasma leverenzymene og hemoglobindistribusjonsbredde (HDW) ble observert under studien, men ingen klinisk relevante tegn ble tilskrevet disse endringene. Bruk av doser opp til 3,6 ganger den anbefalte dosen i 6 påfølgende måneder ble også godt tolerert.

Før første bruk skal hunder som er, eller har vært, i et område der hjerteorm er vanlig forekommende, testes for eksisterende infeksjon med hjerteorm. Etter veterinærens skjønn skal infiserte hunder behandles med preparat som kan drepe voksne hjerteorm.

Det anbefales å holde en behandlet hund under observasjon opptil 24 timer etter at den har fått preparatet for å kunne oppdage mulige bivirkninger (se pkt. 6). Dersom det oppstår bivirkninger skal veterinær konsulteres.

Spesielle forholdsregler for personen som gir veterinærpreparatet til dyr:

Vask hendene etter bruk.

Utsiktet inntak kan forårsake uheldige effekter.

Ved utsiktet inntak, søk straks legehjelp og vis pakningsvedlegget eller etiketten til legen.

Barn må ikke komme i kontakt med veterinærpreparatet. Utsiktet inntak kan forårsake uheldige effekter.

Drektighet og diegiving:

Laboratoriestudier (hos rotte og kanin) av effekten av virkestoffene spinosad og milbemycinoksim har ikke vist tegn på fosterskadelige effekter eller skadelige effekter på mødrene. Det er heller ikke sett noen effekt på reproduksjonsevnen hos hanner og hunner.

Hos drektige og diegivende hunder (tisper) har sikkerheten av dette veterinærpreparatet ikke blitt tilstrekkelig dokumentert.

Spinosad skilles ut i råmelk (kolostrum) og melk hos diegivende tisper. Utskillelsen av milbemycinoksim hos diegivende hunder (tisper) har ikke blitt testet og sikkerheten for diende valper er ikke dokumentert. Veterinærpreparatet skal under drektighet og diegiving kun brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær.

Fertilitet:

Ettersom sikkerheten til veterinærpreparatet ikke er fastlagt ennå for hannhunder som brukes i avl, skal preparatet kun brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær.

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Spinosad og milbemycinoksim er vist å være substrater for P-glykoprotein (P-gp) og kan derfor interagere med andre P-gp-substrater (for eksempel digoksin, doksorubicin) eller andre makrosykliske laktoner. Samtidig behandling med andre P-gp-substrater kan derfor føre til økt toksisitet.

Rapporter etter markedsføring vedrørende samtidig bruk av spinosad og ivermektin tyder på at det har forekommet skjelvninger/rykninger, spyttsekresjon/sikling, kramper, ataksi, mydriasis, blindhet og forvirring hos hund.

Overdose (symptomer, førstehjelp, antidoter):

Oral administrasjon av kombinasjonstabletter med spinosad og milbemycinoksim ved gjennomsnittlige kumulative doser på opptil 255 mg spinosad og 4,2 mg milbemycinoksim per kilo kroppsvekt (opptil 3,6 ganger anbefalt behandlingsdose) i 6 påfølgende doseringsperioder hos unge hunder ble godt tolerert. Oppkast ble observert med samme hyppighet hos hunder i behandlingsgruppen og i kontrollgruppen. Bivirkninger som ble observert i løpet av denne studien var blant annet oppkast, diaré, hudlesjoner, salivasjon, skjelvninger, redusert aktivitet, hoste og vokalisering.

Ved akutt overdosering tilsvarende 1,5 ganger maksimal anbefalt dose forekom oppkast hos 17 % av hundene, og hypersalivasjon forekom hos 8 % av hundene. Ved akutt overdosering tilsvarende 3 ganger maksimal anbefalt dose forekom oppkast hos halvparten av dyrene, noen ganger gjentatte ganger. Ved tre ganger maksimalt anbefalt dose ble bivirkninger av mulig nevrologisk opprinnelse f.eks. redusert aktivitet (8 %), hypersalivasjon (17 %) eller snublende gange (8 %) observert. Redusert aktivitet ble observert like ofte i både kontrollgruppen og hos hunder behandlet med 3 ganger maksimalt anbefalt dose. Alle bivirkningene var forbigående og behøvde ikke å behandles.

Etter administrasjon av spinosad er det observert økt insidens av oppkast som funksjon av dosen samme dag eller dagen etter dosering. Oppkast forårsakes mest sannsynlig av en lokal effekt på tynntarmen. Ved doser som overskrider den anbefalte dosen er brekninger svært vanlig.

Nevrotoksitet, kjennetegnet av forbigående mild depresjon, ataksi, skjelvninger, mydriasis og kraftig salivasjon har blitt observert hos hunder som fikk høyere, multiple doser med kun milbemycinoksim (5 til 10 mg/kg).

Det finnes ingen tilgjengelig motgift. Kliniske bivirkninger skal behandles symptomatisk.

13. SPEIELLE FORHOLDSREGLER FOR HÅNTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Legemidler må ikke slippes ut med avløpsvann eller husholdningsavfall.

Spør veterinæren hvordan du skal kvitte deg med legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene er med på å beskytte miljøet.

14. DATO FOR SIST GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG

Detaljert informasjon om dette preparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor <http://www.ema.europa.eu/>.

15. YTTERLIGERE INFORMASJON

Ytterligere informasjon for forskrivende veterinær:

Spinosad består av spinosyn A og spinosyn D. Den insekticide aktiviteten til spinosad er preget av nerveeksitasjon som fører til muskelsammentrekninger og skjelvninger, utmattelse, lammelser og rask død for loppene. Disse effektene skyldes først og fremst aktivering av nikotin-acetylkolinreseptorer (nAChRs). Det innvirker ikke på kjente bindingssteder for andre nikotin- eller GABA- insektmidler som neonicotinider (imidacloprid eller nitenpyram), fiproler (fipronil), milbemyciner, avermectiner (f.eks. selamectin) eller cyklodiener, men via en ny insekticid mekanisme. Spinosad har derfor en annen virkningsmekanisme sammenlignet med andre produkter beregnet for loppe- eller insektkontroll. Spinosad begynner å drepe løpper 30 minutter etter administrasjon; 100 % av loppene er døde/dødende innen 4 timer etter behandling.

Milbemycinoksim er et antiparasitært endektocid som hører til de makrosykliske laktonene. Milbemycinoksim er isolert fra fermentering av *Streptomyces hygroscopicus* var. aureolacrimosus. Det er aktivt mot midd, larve- og voksne stadier av nematoder, samt larver av *Dirofilaria immitis*. Aktiviteten til milbemycinoksim er relatert til virkningen på nevrotransmisjonen hos invertebrater. Milbemycinoksim, som avermectiner og andre milbemyciner øker membranpermeabiliteten hos nematoder og insekter overfor klorid-ioner via glutamat-styrte klorid-ione kanaler (relatert til GABA- og glysinreseptorer hos vertebrater). Dette fører til hyperpolarisering av den nevromuskulære membranen og paralyse og død av parasitten.

Omtrent 90 % av spinosad består av spinosynene A og D. Av disse 90 % er forholdet mellom spinosyn A og A+D lik 0,85 når det beregnes som spinosyn A/spinosyn A+D. Samsvaret mellom dette tallet i farmakokinetiske og andre studier tyder på sammenlignbarhet i absorpsjon, metabolisme og eliminasjon av de to hovedspinosynene.

Etter oral administrasjon av 45 mg spinosad og 0,75 mg milbemycinoksim/kg kroppsvekt til hunder etter føring blir spinosynene A og D raskt absorbert og godt distribuert. Plasmaproteinbinding er høy (> 98 %). Biotilgjengeligheten har vist seg å være høy. Gjennomsnittlig T_{maks} for spinosynene A og D var 4 timer og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid varierte mellom 131 og 135 timer. AUC-verdiene økte omtrent lineært, mens C_{maks} økte noe mindre enn lineært med økende dosering innen det tiltenkte terapeutiske doseringsintervallet. I studier med kun spinosad var AUC- og C_{maks} -verdiene høyere hos førede enn hos fastende hunder og det anbefales derfor å behandle hunder i forbindelse med føring ettersom dette maksimerer muligheten for at løpper får i seg dødelige mengder spinosad.

I studier med kun spinosad ble de primære biliære, avførings- og urinmetabolittene i både rotter og hunder identifisert som de demetylerte spinosynene og glutathion-konjugatene av de overordnede forbindelsene og N-demetylerte spinosynene A og D. Utskillelsen er primært via galle og feces, og i mindre grad via urinen. De aller fleste metabolittene hos hunder ble utskilt via feces.

Milbemycinoksim er et systemisk makrosyklisk lakton som inneholder to hovedkomponenter, A₃ og A₄ (forhold mellom A₃ og A₄ er 20:80). Ulikt spinosad ses det ikke et konsistent forhold mellom de forskjellige komponentene i farmakokinetiske studier. Milbemycin A₄ 5-oksime viser en tendens til å elimineres langsommere, noe som fører til en omtrent 10 ganger så høy eksponering som milbemycin A₃ 5-oksime. Plasmakonsentrasjonen og noen farmakokinetiske parametre av milbemycinoksim økes når spinosad er til stede. Milbemycin A₃ og A₄ 5-oksime absorberes raskt og blir godt distribuert i hunder etter oral administrasjon. Plasmaproteinbinding er høy (> 96 %). Biotilgjengeligheten har vist seg å være høy. Gjennomsnittlig T_{maks} for milbemycin A₃ og A₄ 5-oksimer var omlag 4 timer og de gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstidene var 33,9 og 77,2 timer. AUC-verdiene økte omtrent

lineært, mens C_{maks} økte noe mindre enn lineært med økende dosering innen det tiltenkte terapeutiske doseringsintervallet.

De primære metabolittene i urin og feces hos hund ble identifisert som glukuronidkonjugater av milbemycin A_3 eller A_4 5-oksimer, dealkylert milbemycin A_3 eller A_4 5-oksimer, og hydroksylert milbemycin A_4 5-oxsim. Hos rotter som fikk milbemycin A_4 5-oxime ble de viktigste metabolittene i urin og avføring identifisert som mono-, di- og trihydroksy-milbemycin A_4 5-oksimer. Hos hunder ble hydroksy-milbemycin A_4 5-oxsim kun funnet i plasma, men ikke i urin eller avføring, noe som tyder på at hos hunder er det hovedsakelig konjugerte metabolitter som skilles ut. Utskillelsen er primært via avføring, men også i mindre grad via urinen. De aller fleste metabolittene hos hunder ble utskilt via feces.

Månedlig gjentatte orale administrasjoner av spinosad og milbemycinoksim i en periode på seks måneder medførte akkumulering av spinosad og milbemycinoksim hos unge hunder.

Hos unge hunder resulterte månedlig gjentatte orale administrasjoner av spinosad og milbemycinoksim i en periode på seks måneder i at minimumsplasmakonsentrasjon av spinosad og milbemycinoksim økte gjennom hele studien. Minimumskonsentrasjonen av spinosad ble fordoblet månedlig frem til måned 5. Denne økningen i plasmakonsentrasjon var sterkt korrelert med en økning i terminal eliminasjonshalveringstid. I en annen studie, etter gjentatt oral administrering av 70 mg spinosad og 1,18 mg milbemycinoksim/kg kroppsvekt i tolv påfølgende måneder til unge hunder etter foring, ble en stabil tilstand for systemisk eksponering (AUC) oppnådd innen måned 7. Ved dette tidspunktet var den systemiske eksponeringen (AUC) i unge hunder sammenlignbar med voksne. C_{max} var sammenlignbar mellom unge og voksne hunder, med start ved måned 1, og viste dermed ingen økt risiko for akutt toksisitet.

Hos voksne hunder ble økning i eliminasjonshalveringstid også observert frem til måned 3 etter gjentatte orale administrasjoner av spinosad og milbemycinoksim i en periode på seks sammenhengende måneder. I en separat studie med tre sammenhengende måneders administrasjon, ble ingen økning i C_{maks} eller AUC eller eliminasjonshalveringstid observert ved sammenligning av verdiene fra første og tredje måned. I en annen studie, etter gjentatt oral månedlig administrering av 70 mg spinosad og 1,18 mg milbemycinoksim/kg kroppsvekt i tolv påfølgende måneder til unge hunder etter foring, ble en stabil tilstand for systemisk eksponering (AUC) oppnådd i måned 3.

Eske som inneholder en blisterpakning med 1, 3 eller 6 tyggetabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

For ytterligere opplysninger om dette veterinærpreparatet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.